



Enzimas Hepáticas

Profa. Joseana Martins Soares de R. Leitão

Transaminases

- Aminotransferases ou transaminases são enzimas que catalisam a transferência, reversível, de um grupo alfa-amino de um aminoácido para alfa-cetoácido, com formação de novo aminoácido e alfa –cetoácido.

Transaminases

TGO

- A **aspartato aminotransferase** ou **transaminase glutâmico oxalacética** (TGO), cataliza a transferência do grupo amino do aspartato para 2-oxoglutarato com a formação de oxalacetato e glutamato

PRINCÍPIO




Transaminases

TGO

PRINCÍPIO



- 
- Oxalacetato é reduzido a malato por ação da malato desidrogenase (MDH), e paralelamente a coenzima NADH é oxidada a NAD⁺

Transaminases

TGO

- Essencial para a produção de energia no ciclo de Krebs, a TGO é encontrada no citoplasma e nas mitocôndrias de muitas células, primariamente no fígado, coração, músculos esqueléticos, rins, pâncreas , hemácias, testículos e cérebro.
- Assim, qualquer lesão com destruição celular dos tecidos (à exceção do cérebro) provoca considerável aumento dessa enzima no sangue.

Transaminases

TGO

- Essas enzimas são liberadas no sangue em grandes quantidades quando há dano à membrana do hepatócito, resultando em aumento da permeabilidade.

Transaminases

TGO

- A necrose em si não é necessária e há baixa correlação entre o grau de lesão hepatocelular e o nível das aminotransferases. Assim, a elevação absoluta das aminotransferases tem grande significado diagnóstico, e não prognóstico, nas hepatopatias agudas.

Admite-se que a necrose de apenas 1% do tecido hepático aumente duas a três vezes a atividade das transaminases sanguíneas

Transaminases

TGP

- Enzima transaminase glutâmico pirúvica (TGP), também chamada de ALT (alanina aminotransferase).

PRINCÍPIO



- A alanino aminotransferase (ALT/TGP) cataliza a transferência do grupo amino da alanina para o 2-oxoglutarato, formando piruvato e glutamato.

Transaminases

TGP

PRINCÍPIO



A oxidação de NADH é diretamente proporcional à atividade da ALT/TGP.

- O piruvato é reduzido a lactato por ação da lactato desidrogenase (LDH), e a coenzima NADH é oxidada a NAD⁺.

Transaminases

TGP

- Enzima transaminase glutâmico pirúvica (TGP), também chamada de ALT (alanina aminotransferase). Ela é encontrada praticamente apenas em células do fígado, portanto, é mais específica do que a enzima TGO, que pode ser encontrada também em outros órgãos do corpo.
- Quando há aumento de transaminases no soro, as elevações da TGP persistem por mais tempo do que aquelas da TGO.

Transaminases

TGO

TGP

- AST (aspartato transaminase) e a ALT (alanina transaminase) encontram-se normalmente no plasma, saliva, bile e líquido.

Transaminases

TGO

TGP

- TGP e TGO são indicadores sensíveis de dano hepático em diferentes tipos de doenças. Mas deve ser enfatizado que ter níveis mais altos que o normal dessas enzimas não indica, necessariamente, uma doença hepática estabelecida. Tais índices podem indicar algum problema ou não. A interpretação dos níveis altos de TGO e TGP depende do quadro clínico em geral e assim é melhor que isso seja determinado por médicos experimentados em [hepatologia](#).

Transaminases

TGO

TGP

- São encontrados níveis mais altos de TGO e TGP em desordens que causam a morte de numerosas células (necrose hepática extensa). Isso acontece nas hepatites agudas A ou B, no dano pronunciado infligido por toxinas como o de uma overdose de paracetamol (**Tylenol**), ou quando o fígado é privado de sangue fresco, que traz oxigênio e nutrientes. As transaminases, nessas situações, podem variar de dez vezes os limites superiores do normal para milhares de unidades por mililitro.

Transaminases

TGO

TGP

- A causa mais comum de moderadas elevações dessas enzimas é o fígado gorduroso (esteatose). A causa mais freqüente de fígado gorduroso é o abuso de álcool. Outras causas de fígado gorduroso incluem a diabete e a obesidade. A hepatite C também está se tornando uma causa importante de elevações das transaminases.

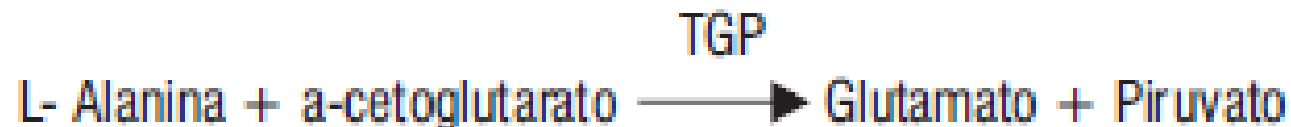
Transaminases

TGO

TGP

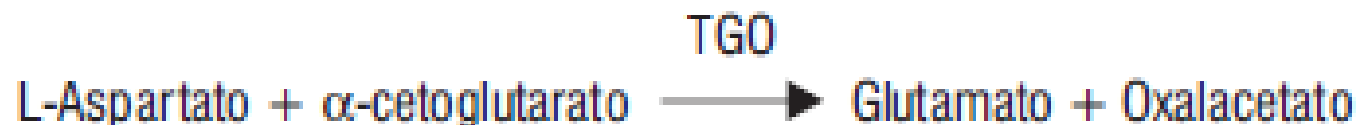
- A AST é encontrada no citoplasma e nas mitocôndrias, ao passo que a ALT está presente apenas no citoplasma, de sorte que o estudo da relação AST/ALT pode dar uma idéia do grau de lesão do hepatócito.

Princípio . A transaminase pirúvica promove a transferência de grupamentos amina de α -aminoácidos para α -cetoácidos.

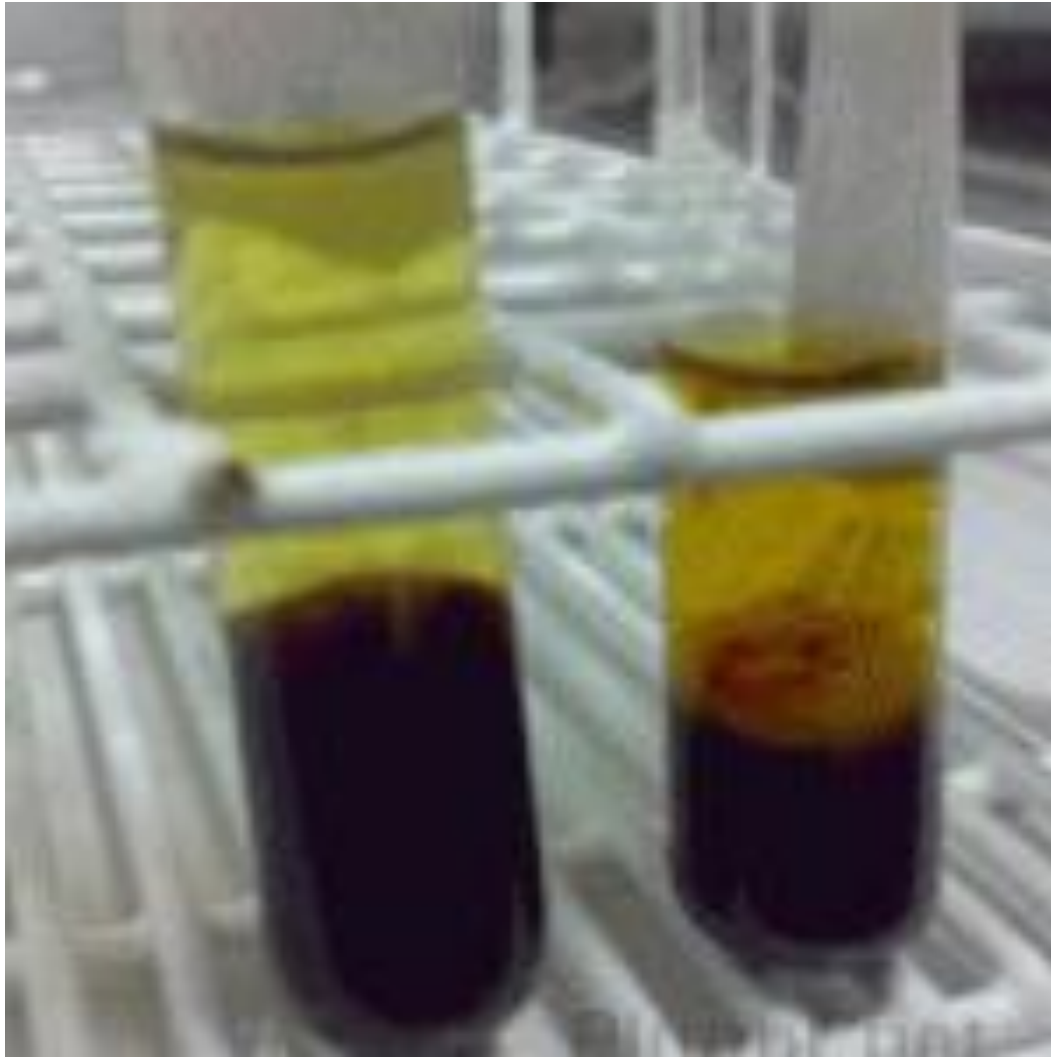


O piruvato formado é medido através da formação de hidrazona, a qual tem intensa cor em meio alcalino.

A transaminase oxalacética promove a transferência de grupamentos amina de α -aminoácidos para α -cetoácidos.



O oxalacetato formado é medido através da formação de hidrazona, a qual tem intensa cor em meio alcalino.



Transaminases Elevadas

I- Hepatites agudas e outras doenças associadas à necrose hepática Frequentemente são encontradas elevações de 20 a 50 vezes dos valores de referência. Os valores máximos são atingidos entre o 7º e o 12º dia e retornam aos níveis normais entre a terceira e quinta semana de recuperação.

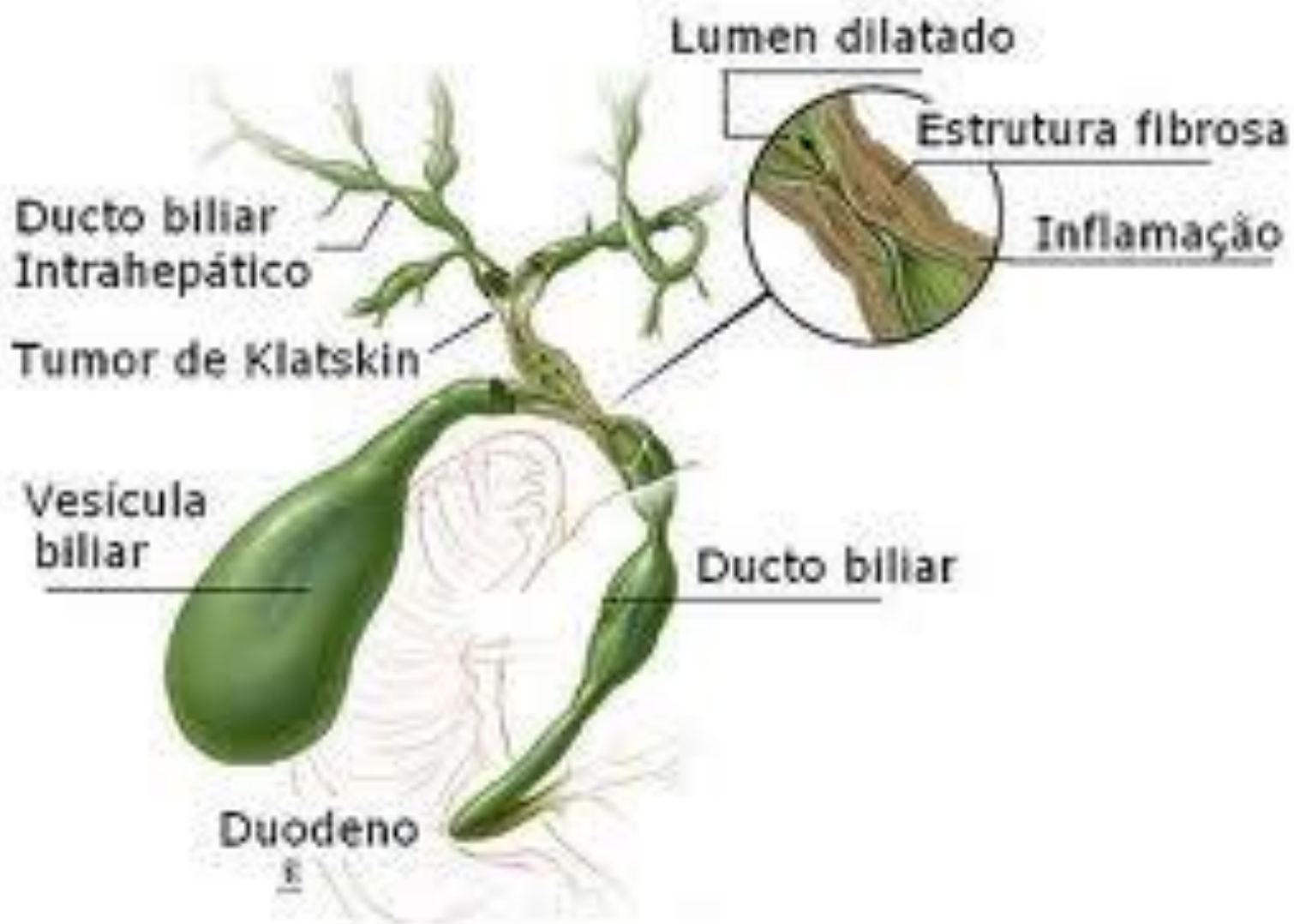
Num estado normal a relação de **Ritis** ou de **TGP/TGO** é menor do que 1. Mas, na hepatite tóxica ou por vírus, os valores da TGP aumentam mais do aqueles da TGO, então a relação TGP/TGO torna-se maior do 1.

Transaminases Elevadas

2- Doenças hepatocrônicas: a relação TGP/TGO costuma ser menor do que 1

2.1-Colestase

É definida como o bloqueio do fluxo biliar que implica em distúrbios funcionais e morfológicos no processo excretor hepático.



Transaminases Elevadas

2.1-Colestase

A colestase intra-hepática implica um defeito na função excretora que seja resultado da função celular hepática defeituosa; pode ser causada por lesão celular ou metabolismo alterado.

As hepatites por vírus, as induzidas pelo alcoolismo ou por certas drogas podem estar relacionadas com a colestase, além de várias síndromes, com ou sem insuficiência dos canais biliares.

Transaminases Elevadas

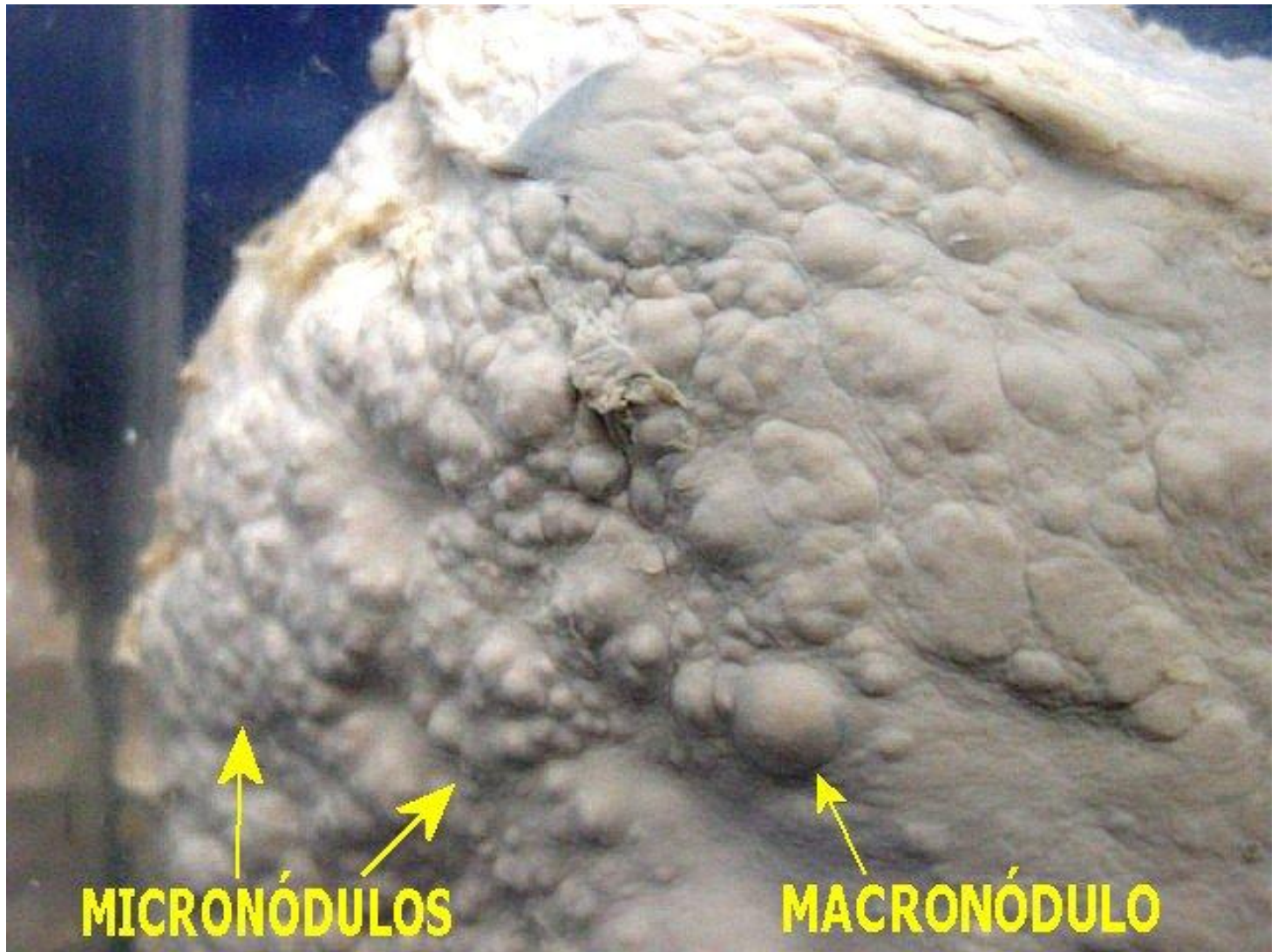
2.1-Colestase

- **Na colestase extra-hepática** ocorre um bloqueio mecânico na árvore biliar que pode se desenvolver a partir de atresia biliar (canais biliares com fibrose lobular), cálculos no canal comum, constrictões ou carcinoma das vias biliares.
- A colestase causa má absorção de lipídios e vitaminas lipossolúveis, acúmulo no fígado de constituintes biliares e lançamento destes no sangue. Ocorre aumento moderado de TGO e TGP.

Transaminases Elevadas

2.2 - Cirrose hepática

- A cirrose é definida como a presença de parênquima nodular e fibrose difusa. Pode ter padrão micronodular ou macronodular.
- Leva a muitas alterações bioquímicas: albumina reduzida, aumento do tempo de protrombina, redução da síntese de colesterol, e resistência à insulina.



Transaminases Elevadas

2.2 - Cirrose hepática

A colestase quando presente em pacientes com cirrose, pode ser demonstrada pelo aumento moderado da fosfatase alcalina (FAL) e gama-glutamil transferase (GGT), assim como a bilirrubina conjugada e total.

Os níveis de TGP e TGO variam do normal até um aumento de 5 vezes dos valores de referência. Nestes caso, a TGO aumenta mais que a TGP.

Transaminases Elevadas

2.3- Carcinoma hepático

Aumento de 5-10 vezes, predominando o aumento de TGO ou AST.

2.4- Ingestão de álcool, *delirium tremens* e após administração de drogas como opiáceos, salicilatos ou ampicilina

Aumento moderado de TGP e TGO.

3-Infarto do miocárdio

A atividade da TGO aumenta a partir de 8 a 12 h após a lesão e normaliza entre 4 a 6 dias.

Transaminases Elevadas

4- Outras doenças:

Distrofia muscular progressiva e dermatomiosite: aumento de TGO e TGP


-Embolia pulmonar, pancreatite aguda, esmagamento muscular, gangrena e doença hemolítica: aumento de TGO.

Fosfatase Alcalina

- As isoenzimas da FAL apresentam atividade em pH ótimo em torno de 10. Contêm Zn^{+2} .
- **Substratos:** Agem em substratos naturais do organismo (colágeno) e substratos sintéticos (p-nitrofenilfosfato, timolftaleína fosfato).

Fosfatase Alcalina

- **Ativadores da FAL:** Mg^{+2} , Co^{+2} , de Mn^{+2} ;
A relação Mg^{+2}/Zn^{+2} é necessária para a atividade ótima
- **Inibidores:** borato, oxalato e cianeto
- **Localização:** Presente em todos os tecidos, especialmente nas membranas celulares, com níveis mais elevados no fígado, intestino, osso e placenta.



Princípio . A fosfatase alcalina do soro hidrolisa a timolftaleína monofosfato liberando timolftaleína, que tem cor azul em meio alcalino. A cor formada, diretamente proporcional à atividade enzimática, é medida em 590 nm. O produto final da reação se constitui de uma mistura de cor azul e a cor própria do substrato.

Fosfatase Alcalina

- **SIGNIFICADO CLÍNICO DA FAL**
- **Indicação de dosagem da FAL - Doença hepatobiliar e doenças ósseas**
Marcador de obstrução de canais biliares

Fosfatase Alcalina

- **Elevada**

I - Doenças hepáticas e biliares

- Obstrução extra-hepática (cálculo vesical ou câncer da “cabeça” do pâncreas)
- Obstrução intra-hepática do fluxo biliar (por tecido canceroso invasivo ou por drogas)
- Hepatites infecciosas - A FAL pode estar normal ou com aumento moderado

Fosfatase Alcalina

- **Elevada**

2- Doenças ósseas e correlacionadas

2.1- Doença de Paget- (osteíte deformante) - Ocorre reabsorção óssea excessiva devido atividade descontrolada dos osteoclastos, aumentando o espaço entre os osteócitos que se tornam mais lacunares. A FAL aumenta no soro em resposta à ação dos osteoblastos que tentem reconstruir o osso reabsorvido.

Fosfatase Alcalina

- **Elevada**
- 2.2- Osteomalácia e raquitismo
- 2.3- Hiperparatireoidismo (aumento moderado)
- 2.4- Câncer ósseo osteogênico (muito elevada)

Fosfatase Alcalina

- **Elevada**

3- Carcinomas

3.1-Câncer da próstata com metastáse óssea

3.2- Mieloma múltiplo

4- No crescimento ósseo fisiológico e durante cicatrização de fraturas

Fosfatase Alcalina

- **Reduzida**

Hipotireoidismo infantil,
Escorbuto
Doença celíaca.

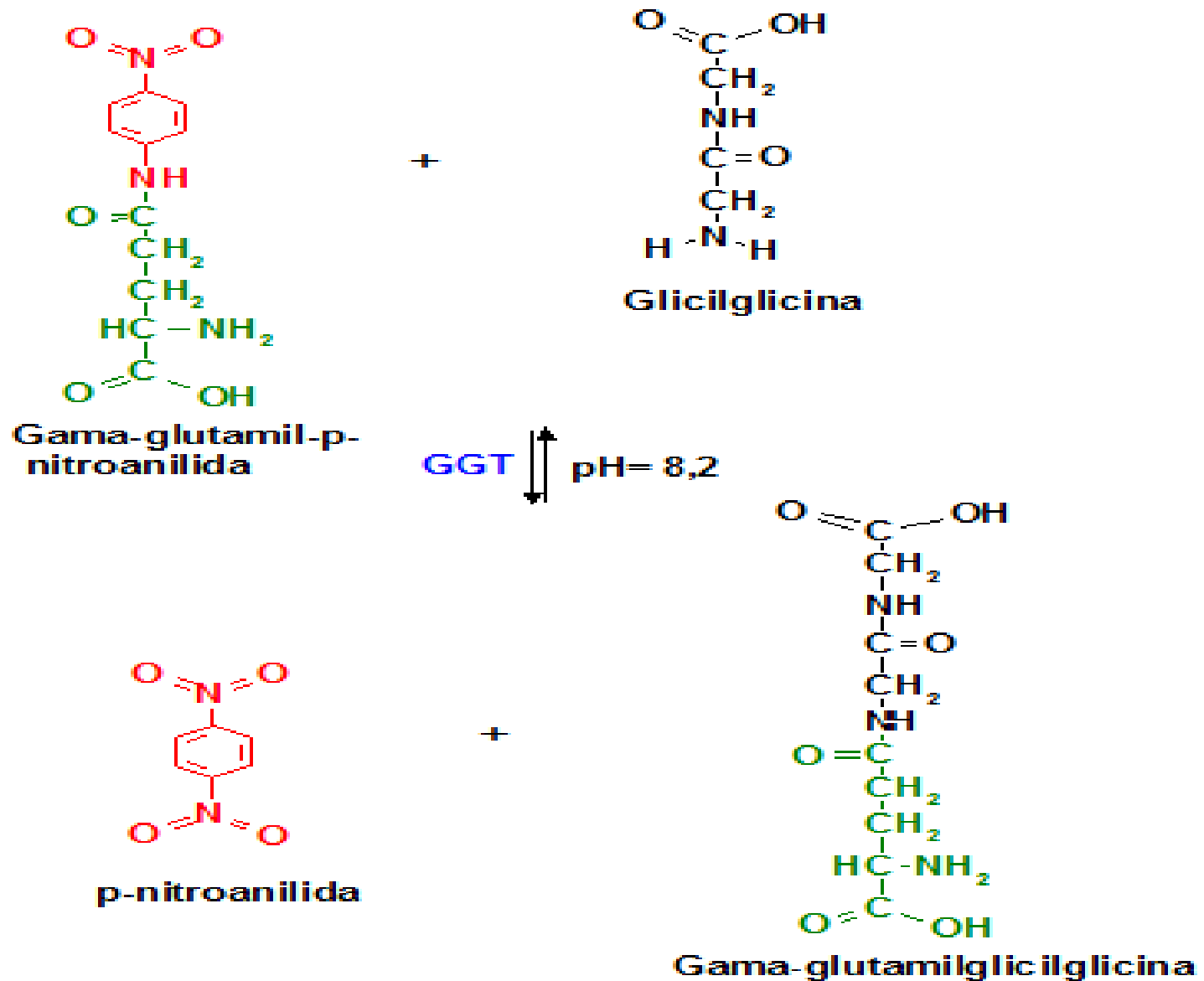
γ -GLUTAMIL TRANSFERASE (γ GT)

- É uma enzima do grupo das peptidases.
- As peptidases catalisam a clivagem hidrolítica de peptídeos, formando aminoácidos ou peptídeos menores.

Função

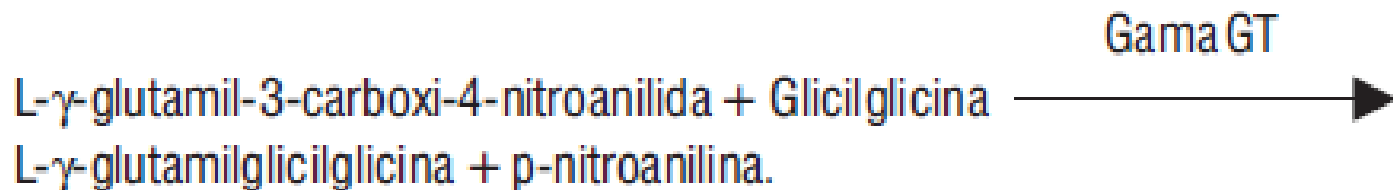
- A γ -glutamil-transferase age sob peptídeos ou compostos semelhantes que tenham um glutamato do lado carboxila terminal unido ao restante do composto pela carboxila do carbono 5 chamado de γ (gama).
- O grupo γ -glutamil é transferido para um acceptor que pode ser um outro peptídeo, um aminoácido ou simplesmente ocorre uma reação de hidrólise para liberar um aminoácido.

Princípio do Método



Princípio do Método

Princípio . A Gama GT catalisa a transferência do grupamento glutamil da L- γ -glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida para a glicilglicina, formando L- γ -glutamilglicilglicina e p-nitroanilina, de acordo com a seguinte reação:



A quantidade formada de p-nitroanilina, que apresenta elevada absorbância em 405 nm, é diretamente proporcional à atividade da Gama GT na amostra.

Localização

- Esta enzima localiza-se na membrana citoplasmática das células, pode transferir aminoácidos e peptídeos para dentro da célula na forma de γ -glutamilpeptídeos. Também pode estar envolvida no metabolismo da glutatona.
- **GGT**- Presente no soro e em todas as células, exceto músculos.

SIGNIFICADO CLÍNICO

- A GGT que aparece no soro é originária do sistema hepatobiliar e sua atividade aumenta em todas as formas de doença hepática.
- É uma prova da capacidade excretora do fígado.

Alteração na Atividade Enzimática

1- Obstrução biliar intra ou pós-hepática - aumento de 5 a 30 vezes.

2-Icterícia obstrutiva- É mais sensível do que a fosfatase alcalina (FAL) e sua elevação é mais rápida e persiste por mais tempo.

Alteração na Atividade Enzimática

- 3- **Carcinoma hepático primário ou secundário (metástico)**- altos níveis da enzima. Os aumentos são mais pronunciados e precoces do que as demais enzimas hepáticas.
- 4- **Na hepatite infecciosa**- ocorre aumentos moderados (2 a 5 vezes) na atividade da GGT, portanto as transaminases são mais adequadas para auxiliar no diagnóstico destas hepatites.
- 5- **Fígado gorduroso**- aumentos de 2 a 5 vezes.

Alteração na Atividade Enzimática

6-Outros:

Pacientes alcoólotras, cirrose alcoólica, pessoas medicadas com anticonvulsivantes como a fenitoína e o fenobarbital ou com as complicações hepáticas da fibrose cística apresentam elevação da GGT.

Altos níveis da GGT também são encontrados na próstata.

Na malignidade prostática, a enzima pode estar aumentada no soro. Mas geralmente isto é visto como a possibilidade de metástase no fígado.

Outras características

- A GGT é um indicador enzimático muito sensível de doença hepatobiliar, mas tem pequeno valor na tentativa de discriminar entre os diferentes tipos de doença hepática
- Em crianças com mais de um ano de idade portadoras de doenças do esqueleto e em mulheres gestantes saudáveis, a fosfatase alcalina encontra-se aumentada no soro, enquanto que a GGT não está alterada

Outras características

- A determinação da atividade da GGT pode ser utilizada para verificar se as elevações da FAL são devidas a doença do esqueleto ou são devido à doença hepatobiliar.
- Altos níveis de GGT estão presentes na próstata, isto deve explicar a maior atividade da enzima em soro de homens em relação às mulheres.
- A GGT e a fosfatase alcalina (FAL) aumentam nas colestases mecânicas e virais em proporções iguais, mas nas colestases induzidas por drogas, a GGT está muito mais elevada, sendo útil para o diagnóstico diferencial destas doenças.